

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24832 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 48/00,
C07K 14/47

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/03443

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 48 105.9 27. September 1999 (27.09.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: PECHER, Gabriele [DE/DE]; Strasse 36, Nr.
26, 13125 Berlin (DE).(74) Anwalt: BAUMBACH, F.; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING AND PREVENTING HUMAN TUMORS, WHICH
EXPRESS THE TUMOR ANTIGEN MUCIN AND/OR THE CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA), AND THE USE
THEREOF(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON HU-
MANEN TUMOREN, DIE DAS TUMORANTIGEN MUZIN UND/ODER DAS CARCINOEMBRYONALE ANTIGEN (CEA)
EXPRIMIEREN UND IHRE VERWENDUNG(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition for treating and preventing human tumors, which express
the tumor antigen mucin and/or the carcinoembryonic antigen (CEA), and to the use thereof as a vaccine in humans for activating
the immune system. According to the invention, a pharmaceutical composition is provided comprising a plasmid (naked DNA)
which contains, as a therapeutic gene, the human mucin gene MUC1, active fragments thereof or at least 3 repeats of amino acid
sequence SEQ No. 1, and/or comprising another plasmid (naked DNA) which contains, as a therapeutic gene, the gene for the
human carcinoembryonic antigen (CEA) SEQ No. 2.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von hu-
manen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren, sowie ihre Verwendung
als Impfstoff beim Menschen zur Aktivierung des Immunsystems. Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Zusammensetzung
bereitgestellt, die ein Plasmid ("nackte DAN") aufweist, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Frag-
mente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 enthält und/oder ein anderes Plasmid ("nackte DNA"),
das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA)SEQ No. 2 enthält.

WO 01/24832 A2

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren und ihre Verwendung

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren, sowie ihre Verwendung als Impfstoff beim Menschen zur Aktivierung des
10 Immunsystems.

Bisherige konventionelle Methoden der Tumorbekämpfung (Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie) sind in ihrer Wirksamkeit begrenzt. Somit besteht die Notwendigkeit der Etablierung neuer Therapieverfahren. Die Vakzinen sind darauf ausgerichtet, das Immunsystem so zu aktivieren, daß die
15 Tumoren und / oder ihre Metastasen spezifisch bekämpft werden.

Die klassische und vielfach klinisch eingesetzte Vakzine besteht aus einem Gemisch von bestrahlten Tumorzellen und Adjuvantien, z.B. BCG. Nach ca. zwei Jahrzehnten klinischer Erprobung läßt sich zusammenfassen, daß diese Vakzine keine ausreichende Wirkung zeigt (s. Oettgen H. und Old L., The
20 History of Cancer Immunotherapy in: Biological Therapy of Cancer, Eds. V. deVita, S. Hellmann and S. Rosenberg, J.B. Lippincott Company 1991, S. 87-119).

In jüngerer Zeit wurden Versuche unternommen, Tumorzellen genetisch unter Verwendung von Genen für Zytokine oder kostimulierende Moleküle zu modifizieren. Der Nachteil dieser Vakzinen
25 besteht jedoch u.a. darin, dass zu ihrer Herstellung Tumorzellen verwendet werden müssen. Diese stellen ein Potential für eine mögliche Metastasenbildung dar und sind somit auch ein Risiko bei ihrer Anwendung am Patienten.

Die kürzliche Identifizierung von neuen tumorspezifischen oder tumorassoziierten Molekülen (Antigenen) in den letzten Jahren sowie die Erkenntnis, daß sogenannte dendritische Zellen zur Präsentation dieser Moleküle eine entscheidende Rolle spielen, haben neue Wege für die Konstruktion von Tumor-
30 vakzinen eröffnet. Mehrere Gruppen versuchen nun, dendritische Zellen mit Tumorantigenen zu beladen oder mit den entsprechenden Genen zu transfizieren und diese dann als Vakzine einzusetzen (Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor
35 lysate-pulsed dendritic cells. Nature Medicine 1998; 4: 328-332). Das sind jedoch zelluläre, patientenindividuelle Vakzinen, die kosten- und arbeitsintensiv sind.

Mit der hier dargestellten Vakzine werden die genannten Nachteile bisheriger Vakzinen überwunden. Die Kombination von verschiedenen Antigen und Vektoren erhöht zudem ihre Wirksamkeit.

Die Erfindung wird gemäß dem Hauptanspruch realisiert, die Unteransprüche stellen
5 Vorzugsvarianten dar.

Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Plasmid ("nackte DNA") aufweist, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1,
10 enthält und/oder ein anderes Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.

Die pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise als Impfstoff bereitgestellt und es werden in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumor die Plasmide mit dem jeweiligen therapeutischen Gen
15 entweder einzeln oder gemeinsam appliziert.

In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung stellt die pharmazeutische Zusammensetzung ein Kombinationspräparat dar und enthält mindestens eines der oben genannten Plasmide mit dem jeweiligen genannten therapeutischen Gen und außerdem mindestens ein rekombinantes Adenovirus,
20 das zwei therapeutische Gene, nämlich das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 und das Gen für humanes Interleukin 12 aufweist. Dieses Adenovirus wird erfindungsgemäß ersetzt oder kombiniert mit einem anderen rekombinanten Adenovirus, das ebenfalls zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 und das Gen für humanes Interleukin 12. Die
25 Applikation dieser Adenoviren mit den therapeutischen Genen erfolgt ebenfalls in Abhängigkeit vom Tumor jeweils einzeln oder gemeinsam.

Insbesondere die erfindungsgemäße Kombination von Plasmiden, die das jeweilige therapeutische Gen aufweisen, mit den in Adenoviren verpackten wirksamen therapeutischen Genen stellt ein
30 effektives Impfstoffsystem dar. Dessen Wirksamkeit wird ggf. durch die Kombination mit einem Vaccinavirus, das ebenfalls ein entsprechendes therapeutisches Gen beinhaltet, gesteigert.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung weist deshalb die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich noch ein rekombinantes Vaccinavirus auf, welches als
35 therapeutisches Gen auch das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 enthält, welches wiederum ersetzt oder kombiniert wird mit einem weiteren rekombinanten Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das Gen für das humane

Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 enthält. Für eine Applikation ist ebenfalls die Beschaffenheit des Tumors ausschlaggebend.

Die genannten Plasmide, Adenoviren und Vaccinaviren mit den jeweiligen therapeutischen Genen
5 können auch jeweils einzeln und unabhängig voneinander erfolgreich appliziert werden und aktivieren das Immunsystem. Die Kombination der Komponenten erhöht jedoch die Wirksamkeit auf ein Vielfaches.

Deshalb erfolgt in einer besonders bevorzugten Anwendung die Applikation als
10 Kombinationspräparat. Erfindungsgemäß wird die pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eines der genannten Plasmide mit dem, in Abhängigkeit vom Tumor, entsprechenden therapeutischen Gen zuerst appliziert. Nach einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Tagen erfolgt dann, wiederum in Abhängigkeit vom Tumor, die Gabe des Adenovirus oder beider Adenoviren, die die genannten therapeutischen Gene für MUC1 und IL12 und/oder CEA und IL12 aufweisen. In einer
15 dritten Stufe werden, wiederum nach einer Zeitspanne von mindestens 6 Tagen, ggf. die Vaccinaviren, die die genannten therapeutischen Gene aufweisen, verabreicht.

Die pharmazeutische Zusammensetzung hat den großen Vorteil, daß sie in vivo direkt appliziert werden kann.
20

Ausführungsbeispiel:

Ein Plasmid („nackte DNA“), das als therapeutisches Gen wirksame Fragmente des humanen Muzingens MUC1 (s. Abb. 1) enthält, wurde hergestellt, ebenso ein rekombinanter Adenovirus, der
25 ebenfalls Muzin exprimiert. Es erfolgte die subcutane Applikation des Muzin exprimierenden rekombinanten Adenovirus Typ 5 (Dosis: 10^8 pfu) in C57Black/6 Mäuse. 14 Tage später wurden 50 µg Muzin-Plasmid („nackte“ DNA) den Mäusen intramuskulär appliziert. Parallel dazu wurden Kontrollmäuse mit einem rekombinanten Adenovirus, der ein irrelevantes Gen („mock“) enthielt, und nach 14 Tagen mit einem Plasmid, das ebenfalls das irrelevante Gen enthielt, geimpft. Weitere Kontrollmäuse
30 wurden nur mit PBS geimpft. Weitere 14 Tage später wurde dann allen Mäusen ein Maustumor, der durch Gentransfer das humane Muzin exprimiert, gesetzt. In den Mäusen, die mit dem Muzin enthaltenden Plasmid und Adenovirus immunisiert wurden, wuchs in keinem Fall der Tumor an und alle Tiere überlebten. In den Kontrollmäusen wuchsen die Tumore an und die Tiere mußten nach ca. 25 Tagen getötet werden, da der Tumor eine Größe von 1cm^3 erreichte (s. Abb. 3). Das zeigt, dass eine
35 Impfung mit einem rekombinanten Adenovirus, der das Muzin-Gen enthält, und nachfolgend „nackter“ Muzin-DNA einem Tumorwachstum vorgebeugt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder CEA exprimieren, umfassend
 - 5 • ein Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, enthält und/oder
 - ein Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich
 - ein rekombinantes Adenovirus aufweist, das zwei therapeutische Gene enthält, einmal wiederum das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, und außerdem das Gen für
 - 15 humanes Interleukin 12 und/oder
 - ein anderes rekombinantes Adenovirus, das zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 und das Gen für humanes Interleukin 12.
- 20 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich
 - ein rekombinantes Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, enthält und/oder
 - 25 • ein anderes rekombinantes Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das rekombinante Adenovirus das nicht replikationsfähige Adenovirus Typ 5 ist.
- 30 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das rekombinante Vaccinavirus der nicht replikationsfähige Virusstamm Modified Virus Ankara (MVA) ist.
- 35 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Promotor für die Gene der CMV-Promotor dient.

7. Verwendung einer pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 als Impfstoff zur Immuntherapie bei Tumorerkrankungen zur Behandlung von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder CEA exprimieren, wobei der Impfstoff als Kombinationspräparat verwendet wird und die jeweiligen Plasmide, Adenoviren und Vaccinaviren mit den
5 entsprechenden therapeutischen Genen einzeln nacheinander appliziert werden, und die Kombination und Pharmazeutische Zusammensetzung in Abhängigkeit vom jeweils exprimierten Tumorantigen ausgewählt wird.
8. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß
10 Anspruch 1, wobei die einzelnen Plasmide mit dem jeweiligen therapeutischen Gen in getrennten Darreichungsformen oder in einer einzigen Darreichungsform vorliegen.
9. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung als Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1 und 2 und einem entsprechenden Beipackzettel, der
15 Anweisungen zur Applikation enthält, wobei die jeweiligen Plasmide mit dem entsprechenden therapeutischen Gen, und die jeweiligen Adenoviren, mit den entsprechenden therapeutischen Genen in getrennten Darreichungsformen vorliegen.
10. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß bei Einsatz
20 von zwei Adenoviren, die die entsprechenden therapeutischen Gene enthalten, die einzelnen adenoviral verpackten Gene in getrennten oder gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.
11. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung als Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1 bis 3 und einen entsprechendem Beipackzettel, der
25 Anweisungen zur Applikation enthält, wobei die jeweiligen Plasmide, die jeweiligen Adenoviren und die jeweiligen Vaccinaviren mit den entsprechenden therapeutischen Genen in getrennten Darreichungsformen vorliegen.
12. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß bei Einsatz
30 von zwei Vaccinaviren, die das jeweils entsprechende therapeutische Gen enthalten, die einzelnen Vaccinaviren in getrennten oder gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.
13. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß dem Beipackzettel entnommen werden kann, daß die Applikation des/der Adenoviren mit den
35 therapeutischen Genen nach der Applikation des/der therapeutischen Gene in Plasmidform erfolgt, wobei ein Abstand von mindestens 6 Tagen einzuhalten ist.

14. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß dem Beipackzettel entnommen werden kann, daß die Applikation des/der therapeutischen Gene in Form von Vaccinaviren nach der Adenoviren-Applikation erfolgt, wobei wiederum ein Abstand von mindestens 6 Tagen einzuhalten ist.

5

15. Ein Verfahren zur Aktivierung des Immunsystems beim Menschen, so daß ein Tumor bekämpft wird, der das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimiert, gekennzeichnet durch die Anwendung einer effektiven Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche

- 10
- ein Plasmid ("nackte DNA") aufweist, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, enthält, und/oder
 - ein anderes Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das Humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält, ggf. in
- 15 Kombination mit
- einem rekombinanten Adenovirus, das zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1 und das Gen für humanes Interleukin 12 und/oder einem anderen rekombinanten Adenovirus, das zwei therapeutische Gene
- 20 aufweist, nämlich das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 und das Gen für humanes Interleukin 12, ggf. weiterhin in Kombination
- mit einem rekombinanten Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1 enthält, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der
- 25 Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, und/oder mit einem anderen rekombinanten Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung
- 30 als Impfstoff injiziert wird.

1/4

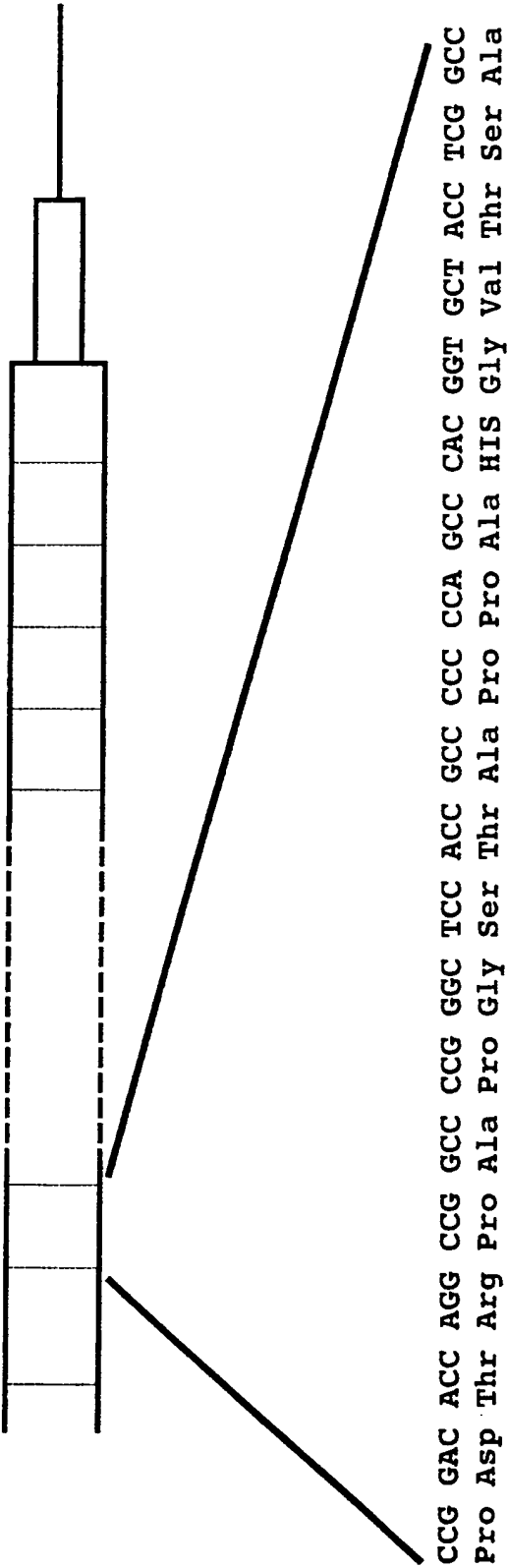


Fig. 1

2/4

Fig. 2 Aminosäure- und Nucleotidsequenz des Gens des humanen Carcinoembryonalen Antigens (CEA)

```

1 - ATGGAGTCTCCCTCGGCCCTCCCCACAGATGGTGATCCCTGGCAGAGGCTCCTGCTC - 60
  - M E S P S A P P H R W C I P W Q R L L L
61 - ACAGCCTCACTTCTAACCTTCTGGAACCGCCCAAGCTCACTATTGAATCC - 120
  - T A S L L T F W N P P T T A K L T I E S
121 - ACGCCGTTCAATGTGCGAGAGGGAAGGAGGTGCTTCTACTTGTCCACAATCTGCCCCAG - 180
  - T P F N V A E G K E V L L L V H N L P Q
181 - CATCTTTTGGCTACAGCTGGTACAAAGGTGAAAGAGTGGATGGCAACCGTCAAATTATA - 240
  - H L F G Y S W Y K G E R V D G N R Q I I
241 - GGATATGTAATAGGAACCAACAAGCTACCCAGGGCCCGCATACAGTGGTCGAGAGATA - 300
  - G Y V I S T Q Q A T F G P A Y S G R E I
301 - ATATACCCCAATGCATCCCTGCTGATCCAGAACATCATCCAGAATGACACAGGATTCTAC - 360
  - I Y P N A S L L I Q N I I Q N D T G F Y
361 - ACCCTACACGTCATAAAGTCAGATCTTGTGAATGAAGAAGCAACTGGCCAGTTCGGGTA - 420
  - T L H V I K S D L V N E E A T G Q F R V
421 - TACCCGGAGCTGCCAAGCCCTCCATCTCCAGCAACAACCTCCAAACCCGTGGAGGACAAG - 480
  - Y P E L P K P S I S S N N S K P V E D K
481 - GATGCTGTGGCCTTACCTGTGAACCTGAGACTCAGGACGCAACCTACCTGTGGTGGGTA - 540
  - D A V A F T C E P E T Q D A T Y L W W V
541 - AACATCAGAGCCTCCCGTCAGTCCAGGCTGCAGCTGTCCAATGGCAACAGGACCCTC - 600
  - N N Q S L P V S P R L Q L S N G N R T L
601 - ACTCTATTCAATGTACAAAGAAATGACACAGCAAGCTACAAATGTGAAACCCAGAACCA - 660
  - T L F N V T R N D T A S Y K C E T Q N P
661 - GTGAGTGCCAGGCGCAGTGATTGAGTCATCCTGAATGTCCTCTATGGCCCGGATGCCCCC - 720
  - V S A R R S D S V I L N V L Y G P D A P
721 - ACCATTTCCTCTAAACACATCTTACAGATCAGGGGAAATCTGAACCTCTCCTGCCAT - 780
  - T I S P L N T S Y R S G E N L N L S C H
781 - GCAGCCTCTAACCCACCTGCACAGTACTCTTGGTTTGTCAATGGGACTTTCAGCAATCC - 840
  - A A S N P P A Q Y S W F V N G T F Q Q S
841 - ACCCAAGAGCTCTTTATCCCAACATCACTGTGAATAATAGTGGATCCTATACGTGCCAA - 900
  - T Q C L F I P N I T V N N S G S Y T C Q
901 - GCCCATAACTCAGACACTGGCCTCAATAGGACCACAGTCACGACGATCACAGTCTATGCA - 960
  - A H N S D T G L N R T T V T T I T V Y A
961 - GAGCCACCCAAACCTTCATCACCAGCAACAACCTCCAAACCCGTGGAGGATGAGGATGCT - 1020
  - E P P K P F I T S N N S N P V E D E D A
1021 - GTAGCCTTAACCTGTGAACCTGAGATTGAGAACACAACCTACCTGTGGTGGGTAATAAT - 1080
  - V A L T C E P E I Q N T T Y L W W V N N
1081 - CAGAGCCTCCCGTCAGTCCAGGCTGCAGCTGTCCAATGACAACAGGACCCTCACTCTA - 1140
  - Q S L P V S P R L Q L S N D N R T L T L
1141 - CTCAGTGTACAAGGAATGATGTAGGACCCTATGAGTGTGGAATCCAGAACGAATTAAGT - 1200
  - L S V T R N D V G P Y E C G I Q N E L S
1201 - GTTGACCACAGCGACCCAGTCATCCTGAATGTCCTCTATGGCCAGACGACCCACCATT - 1260
  - V D H S D P V I L N V L Y G P D D P T I
1261 - TCCCCCTCATACCTATTACCGTCCAGGGGTGAACCTCAGCCTCTCCTGCCATGCAGCC - 1320
  - S P S Y T Y Y R P G V N L S L S C H A A
1321 - TCTAACCACCTGCACAGTATTCTTGGCTGATTGATGGGAACATCCAGCAACACACAAA - 1380
  - S N P P A Q Y S W L I D G N I Q Q H T Q

```

Fig. 2 (Fortsetzung)

1381 - GAGCTCTTTATCTCCAACATCACTGAGAAGAACAGCGGACTCTATACCTGCCAGGCCAAT - 1440
- E L F I S N I T E K N S G L Y T C Q A N
1441 - AACTCAGCCAGTGGCCACAGCAGGACTACAGTCAAGACAATCACAGTCTCTGCGGAGCTG - 1500
- N S A S G H S R T T V K T I T V S A E L
1501 - CCCAAGCCCTCCATCTCCAGCAACAACCTCAAACCCGTGGAGGACAAGGATGCTGTGGCC - 1560
- P K P S I S S N N S K P V E D K D A V A
1561 - TTCACCTGTGAACCTGAGGCTCAGAACACAACCTACCTGTGGTGGGTAAATGGTCAGAGC - 1620
- F T C E P E A Q N T T Y L W W V N G Q S
1621 - CTCCCAGTCACTCCCAGGCTGCAGCTGTCCAATGGCAACAGGACCCCTCACTCTATTCAAT - 1680
- L P V S P R L Q L S N G N R T L T L F N
1681 - GTCACAAGAAATGACGCAAGAGCCTATGTATGTGGAATCCAGAACTCAGTGAGTGCAAAC - 1740
- V T R N D A R A Y V C G I Q N S V S A N
1741 - CGCAGTGACCCAGTCACCCCTGGATGCTCTATGGGCCGGACACCCCATCATTTCCCCC - 1800
- R S D P V T L D V L Y G P D T P I I S P
1801 - CCAGACTCGTCTTACCTTTGGGAGCGAACCTCAACCTCTCCTGCCACTCGGCCTCTAAC - 1860
- P D S S Y L S G A N L N L S C H S A S N
1861 - CCATCCCCGAGTATTCTTGGCGTATCAATGGGATACCGCAGCAACACACACAAGTTCTC - 1920
- P S P Q Y S W R I N G I P Q Q H T Q V L
1921 - TTTATCGCCAAAATCAGGCCAAATAAATACGGGACCTATGCCTGTTTGTCTCTAACTTG - 1980
- F I A K I T P N N N G T Y A C F V S N L
1981 - GCTACTGGCCGCAATAATTCCATAGTCAAGAGCATCACAGTCTCTGCATCTGGAACCTCT - 2040
- A T G R N N S I V K S I T V S A S G T S
2041 - CCTGGTCTCTCAGCTGGGGCCACTGTCGSCATCATGATTGGAGTGTGGTTGGGTTGCT - 2100
- P G L S A G A T V G I M I G V L V G V A
2101 - CTGATATAGCAGCCCTGGTGTAGTTTCTTCATTTCAAGGAAGACTGACAGTTGTTTGCTT - 2160
- L I * Q P W C S F F I S G R L T V V L L
2161 - CTTCTTAAAGCATTGCAACAGCTACAGTCTAAAATTGCTTCTTTACCAAGGATATTTA - 2220
- L P * S I C N S Y S L K L L L Y Q G Y L
2221 - CAGAAAAGACTCTGACCAGAGATCGAGACCATCCTAGCCAACATCGTGAAACCCCATCTC - 2280
- Q K R L * P E I E T I L A N I V K P H L
2281 - TACTAAAAATACAAAATGAGCTGGGCTTGGTGGCGCGCACCTGTAGTCCAGTTACTCG - 2340
- Y * K Y K N E L G L V A R T C S P S Y S
2341 - GGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCCTAGAGCGGCCGGCCGCG - 2389
- G G * G R R I A * T P R A A G R

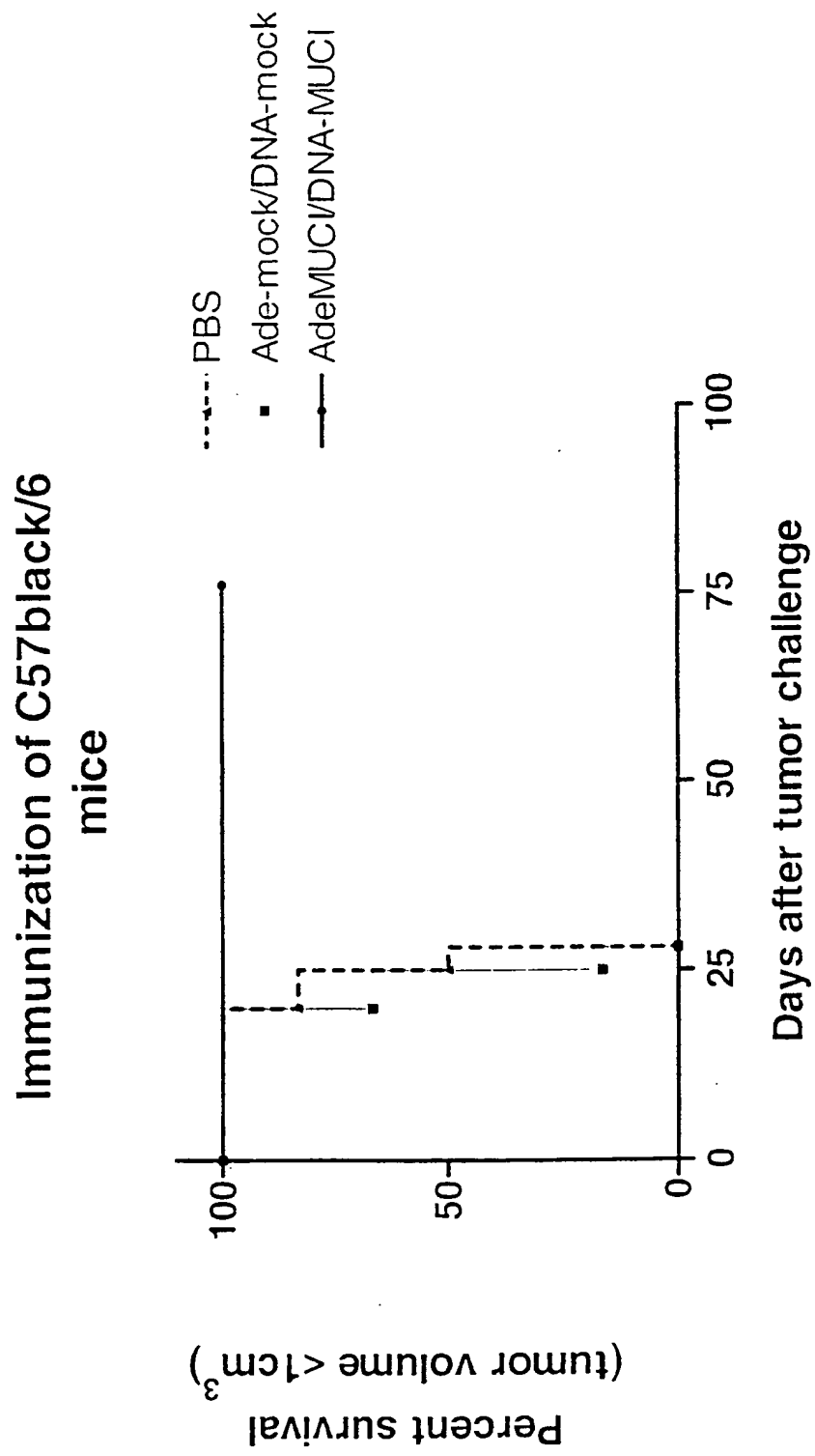


Abbildung 3

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24832 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 14/47,
A61K 48/00, 39/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/03443

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 48 105.9 27. September 1999 (27.09.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: PECHER, Gabriele [DE/DE]; Strasse 36, Nr.
26, 13125 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BAUMBACH, F.; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 18. April 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING AND PREVENTING HUMAN TUMORS, WHICH
EXPRESS THE TUMOR ANTIGEN MUCIN AND/OR THE CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA), AND THE USE
THEREOF

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON HU-
MANEN TUMOREN, DIE DAS TUMORANTIGEN MUZIN UND/ODER DAS CARCINOEMBRYONALE ANTIGEN (CEA)
EXPRIMIEREN UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: According to the invention, a pharmaceutical composition is provided comprising a plasmid (naked DNA) which
contains, as a therapeutic gene, the human mucin gene MUC1, active fragments thereof or at least 3 repeats of amino acid sequence
SEQ No. 1, and/or comprising another plasmid (naked DNA) which contains, as a therapeutic gene, the gene for the human car-
cinoembryonic antigen (CEA) SEQ No. 2. The pharmaceutical composition is preferably provided as a vaccine and the plasmids
having the respective therapeutic gene are applied either individually or together according to the respective tumor.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Plasmid ("nackte DAN") aufweist,
das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäu-
resequenz SEQ No. 1 enthält und/oder ein anderes Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das humane
Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 enthält. Die pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise als Impfstoff
bereit-gestellt und es werden in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumor die Plasmide mit dem jeweiligen therapeutischen Gen entweder
einzeln oder gemeinsam appliziert.

WO 01/24832 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/03443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07K14/47 A61K48/00 A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, LIFESCIENCES

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 17 837 A (PECHER GABRIELE DR) 23 October 1997 (1997-10-23)	1,6
Y	das ganze Dokument, insbesondere: Spalte 2, Zeile 50 - Spalte 3, Zeile 10; Spalte 3, Zeilen 33-37; Abbildungen 1, 2	1-16
X	--- WO 97 40182 A (PECHER GABRIELE) 30 October 1997 (1997-10-30) das ganze Dokument, insbesondere: Abbildungen 1, 2	1,6
X	--- DE 195 16 673 A (PECHER GABRIELE DR) 31 October 1996 (1996-10-31) das ganze Dokument, insbesondere Abbildungen 1, 2 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2001

Date of mailing of the international search report

17/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bassias, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/03443

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 96 10419 A (US HEALTH) 11 April 1996 (1996-04-11) das ganze Dokument, insb.: Seite 3, Zeilen 9-12; Seite 3, letzter Absatz - Seite 4, erster Absatz; Seite 13, 3. Absatz; Seite 15, Absätze 4,5, Seite 16, 3. Absatz, "Examples 3-7"; Anspr.: 2,9,10 ---</p>	1-16
Y	<p>ACRES R B ET AL: "VACCINIA VIRUS MUC1 IMMUNIZATION OF MICE: IMMUNE RESPONSE AND PROTECTION AGAINST THE GROWTH OF MURINE TUMORS BEARING THE MUC1 ANTIGEN" JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY,US,RAVEN PRESS, NEW YORK, vol. 14, 1993, pages 136-143, XP000764845 ISSN: 1053-8550 the whole document ---</p>	1-16
Y	<p>KANTOR J ET AL: "ANTITUMOR ACTIVITY AND IMMUNE RESPONSES INDUCED BY A RECOMBINANT CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN-VACCINIA VIRUS VACCINE" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE,US,US DEPT. OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, PUBLIC HEALTH, vol. 84, no. 14, 15 July 1992 (1992-07-15), pages 1084-1091, XP000566534 ISSN: 0027-8874 the whole document ---</p>	1-16
Y	<p>BIZOUARNE N ET AL: "Immunotherapy of breast cancer using a recombinant Vaccinia virus expressing the human MUC1 and IL2 genes" BREAST CANCER. ADVANCES IN BIOLOGY AND THERAPEUTICS,XX,XX, no. 21, 1996, pages 303-308, XP002075465 the whole document ---</p>	1-16
Y	<p>BALLOUL J - M ET AL: "RECOMBINANT MUC 1 VASSINIA VIRUS: A POTENTIAL VECTOR FOR IIMUNITHERAPY OF BREAST CANCER" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY,CMB ASSOCIATIONS, NOISY-LE-GRAND,FR, vol. 40, no. 1, 1994, pages 49-59, XP000561067 ISSN: 0145-5680 the whole document ---</p>	1-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/03443

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRAHAM R A ET AL: "The polymorphic epithelial mucin: potential as an immunogen for a cancer vaccine" CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, DE, BERLIN, vol. 2, no. 42, 1996, pages 71-80, XP002075466 ISSN: 0340-7004 the whole document	
P,X	WO 00 34494 A (THERION BIOLOG CORP ;HODGE JAMES (US); US HEALTH (US); PANICALI DE) 15 June 2000 (2000-06-15)	1
P,Y	claim 26; figures 3,15,17,18	1-16

Continuation of Field I.1

Although Claims Nos. 15 and 16 refer to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

Continuation of Field I.1

Claims Nos. 15, 16

PCT Rule 39.1(iv) - Method for therapeutic treatment of the human/animal body.

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1-16 (all in part)

Relevant Patent Claims Nos. 1-16 refer to pharmaceutical compositions/packaging units (and to the use thereof) which, among other things, contain the genes for MUC1 and/or CEA.

The patent claims thus comprise all products, etc. which, among other things, solely contain MUC1, solely contain CEA, or contain MUC1 in conjunction with CEA. Under the terms of PCT Article 5, the description (see Example and Figure No. 3) supports, however, only compounds that contain MUC1 and not compounds with MUC1 and CEA (in conjunction).

Experimental data with regard to compounds containing MUC1 and CEA is lacking entirely in the patent application. Due to a lack of support and a lack of disclosure, a meaningful search cannot be conducted with respect to the entire scope for which protection is sought.

Therefore, the search was limited to the portions of the patent claims that are themselves limited to products (and to the uses thereof), which contain, among other things, either MUC1 or CEA since only these appear to be clear, supported and disclosed.

Patent claims referring to products (and to the uses thereof) which contain, among other things, either MUC1 AND CEA were NOT searched.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 00/03443

examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/03443

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19617837	A	23-10-1997	WO 9740182 A EP 0906444 A	30-10-1997 07-04-1999
WO 9740182	A	30-10-1997	DE 19617837 A DE 19617846 A EP 0906444 A	23-10-1997 23-10-1997 07-04-1999
DE 19516673	A	31-10-1996	NONE	
WO 9610419	A	11-04-1996	US 6045802 A AT 197765 T AU 688606 B AU 3735395 A CA 2201587 A DE 69519521 D DK 784483 T EP 1016418 A EP 0784483 A ES 2154738 T JP 10506902 T	04-04-2000 15-12-2000 12-03-1998 26-04-1996 11-04-1996 04-01-2001 26-03-2001 05-07-2000 23-07-1997 16-04-2001 07-07-1998
WO 0034494	A	15-06-2000	AU 1621800 A	26-06-2000

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	<p>WO 96 10419 A (US HEALTH) 11. April 1996 (1996-04-11) das ganze Dokument, insb.: Seite 3, Zeilen 9-12; Seite 3, letzter Absatz - Seite 4, erster Absatz; Seite 13, 3. Absatz; Seite 15, Absätze 4,5, Seite 16, 3. Absatz, "Examples 3-7"; Anspr.: 2,9,10 ---</p>	1-16
Y	<p>ACRES R B ET AL: "VACCINIA VIRUS MUC1 IMMUNIZATION OF MICE: IMMUNE RESPONSE AND PROTECTION AGAINST THE GROWTH OF MURINE TUMORS BEARING THE MUC1 ANTIGEN" JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY,US,RAVEN PRESS, NEW YORK, Bd. 14, 1993, Seiten 136-143, XP000764845 ISSN: 1053-8550 das ganze Dokument ---</p>	1-16
Y	<p>KANTOR J ET AL: "ANTITUMOR ACTIVITY AND IMMUNE RESPONSES INDUCED BY A RECOMBINANT CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN-VACCINIA VIRUS VACCINE" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE,US,US DEPT. OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, PUBLIC HEALTH, Bd. 84, Nr. 14, 15. Juli 1992 (1992-07-15), Seiten 1084-1091, XP000566534 ISSN: 0027-8874 das ganze Dokument ---</p>	1-16
Y	<p>BIZOUARNE N ET AL: "Immunotherapy of breast cancer using a recombinant Vaccinia virus expressing the human MUC1 and IL2 genes" BREAST CANCER. ADVANCES IN BIOLOGY AND THERAPEUTICS,XX,XX, Nr. 21, 1996, Seiten 303-308, XP002075465 das ganze Dokument ---</p>	1-16
Y	<p>BALLOUL J - M ET AL: "RECOMBINANT MUC 1 VASSINIA VIRUS: A POTENTIAL VECTOR FOR IMMUNOTHERAPY OF BREAST CANCER" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY,CMB ASSOCIATIONS, NOISY-LE-GRAND,FR, Bd. 40, Nr. 1, 1994, Seiten 49-59, XP000561067 ISSN: 0145-5680 das ganze Dokument --- -/--</p>	1-16

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GRAHAM R A ET AL: "The polymorphic epithelial mucin: potential as an immunogen for a cancer vaccine" CANCER IMMUNOLOGY AND IMMUNOTHERAPY, DE, BERLIN, Bd. 2, Nr. 42, 1996, Seiten 71-80, XP002075466 ISSN: 0340-7004 das ganze Dokument	
P, X	WO 00 34494 A (THERION BIOLOG CORP ; HODGE JAMES (US); US HEALTH (US); PANICALI DE) 15. Juni 2000 (2000-06-15)	1
P, Y	Anspruch 26; Abbildungen 3, 15, 17, 18	1-16

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 15 und 16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 15,16

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-16 (alle partiell)

Die geltenden Patentansprüche 1-16 beziehen sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen/Verpackungseinheiten (und deren Anwendung), die unter anderem die Gene für MUC1 und/oder CEA enthalten. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die unter anderem MUC1 allein, CEA allein oder MUC1 in Kombination mit CEA enthalten. Durch die Beschreibung (s. Ausführungsbeispiel und Abb. 3) gestützt im Sinne von Art. 5 PCT sind allerdings nur Verbindungen, die MUC1 enthalten, nicht jedoch Verbindungen mit MUC1 und CEA (in Kombination). Experimentelle Daten zu Verbindungen die MUC1 und CEA enthalten, fehlen gänzlich in der Patentanmeldung. Daher kann aufgrund mangelnder Stütze und fehlender Offenbarung keine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich durchgeführt werden. Demzufolge wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche beschränkt, welche sich auf Produkte (und deren Anwendungen) beschränken, die entweder unter anderem MUC1 oder CEA enthalten, da nur diese klar, gestützt oder offenbart erscheinen. Patentansprüche, welche sich auf Produkte (und deren Anwendungen) beziehen, die entweder unter anderem MUC1 UND CEA enthalten wurden NICHT recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffenti- ungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/03443

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19617837 A	23-10-1997	WO 9740182 A	30-10-1997
		EP 0906444 A	07-04-1999
WO 9740182 A	30-10-1997	DE 19617837 A	23-10-1997
		DE 19617846 A	23-10-1997
		EP 0906444 A	07-04-1999
DE 19516673 A	31-10-1996	KEINE	
WO 9610419 A	11-04-1996	US 6045802 A	04-04-2000
		AT 197765 T	15-12-2000
		AU 688606 B	12-03-1998
		AU 3735395 A	26-04-1996
		CA 2201587 A	11-04-1996
		DE 69519521 D	04-01-2001
		DK 784483 T	26-03-2001
		EP 1016418 A	05-07-2000
		EP 0784483 A	23-07-1997
		ES 2154738 T	16-04-2001
		JP 10506902 T	07-07-1998
WO 0034494 A	15-06-2000	AU 1621800 A	26-06-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.